L'EVALUATION MEDICOECONOMIQUE EN PSYCHIATRIE

Robert LAUNOIS[1-2]

Encycl Méd Chir (Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris)
Psychiatrie, 37-860-A-15, 2003, 12 p.

(1) UNIVERSITE Paris XIII – Faculté de médecine Léonard de Vinci – 74, rue Marcel Cachin - 93017 Bobigny
(2) REES France - 28, rue d'Assas - 75 006 Paris – Tél. 01 44 39 16 90 – Fax. 01 44 39 16 92
Email : reesfrance@wanadoo.fr - Site Internet : http://www.rees-france.com

ART-3027/03

RESUME

L'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE EN PSYCHIATRIE

Robert LAUNOIS[(1-2)]

(1) UNIVERSITE Paris XIII – Faculté de médecine Léonard de Vinci – 74, rue Marcel Cachin - 93017 Bobigny
(2) REES France - 28, rue d'Assas - 75 006 Paris – Tél. 01 44 39 16 90 – Fax. 01 44 39 16 92 -
Email : reesfrance@wanadoo.fr - Site Internet : http://www.rees-france.com

Les études médico-économiques se proposent d'étudier l'impact différentiel des actions de santé dans un système de soins complexe qui est caractérisé par la dynamique interactive des comportements et la diversité des institutions. Les schémas actuels de collecte de l'information se prêtent mal à cette recherche rigoureuse de l'efficacité des traitements en situation réelle d'usage. Les essais randomisés s'efforcent de neutraliser toute interférence parasitaire qui pourrait compromettre la recherche d'un lien de causalité entre le traitement administré et le résultat obtenu. Leur méthodologie qui érige la clause « ceteris paribus » en principe de bonnes pratiques se prête mal à une analyse des comportements et des structures. Les enquêtes observationnelles partent des réalités de terrain pour les décrire de la manière la plus fidèle possible. Mais par définition, elles supposent que le cours naturel des choses ne soit infléchi par aucune intervention. L'absence de plan expérimental augmente la possibilité de biais et rend plus difficile la recherche des causalités. Ces enquêtes se prêtent mal à une recherche d'efficacité différentielle. L'analyse de décision et les études quasi expérimentales sont les deux outils à privilégier. Les modèles décisionnels permettent d'éviter les problèmes de validité externe qui s'attachent aux essais cliniques randomisés en associant aux paramètres qui en sont extrait, des données d'observation tirées de la pratique courante. Les études quasi expérimentales ou pragmatiques reposent sur la réalité des comportements du prescripteur et des patients ; leur impact sur l'efficacité, la qualité de vie, le coût social de la maladie et des traitements peut être appréhendé dans les conditions normales d'usage.

***MOTS CLES** : évaluation économique - plans d'expérience - modèle de Markov – analyse de sensibilité probabiliste*

ABSTRACT

MEDICO-ECONOMIC ASSESSMENT IN THE FIELD OF PSYCHIATRY

Robert LAUNOIS[1-2]

(1) UNIVERSITE Paris XIII – Faculté de médecine Léonard de Vinci – 74, rue Marcel Cachin - 93017 Bobigny
(2) REES France - 28, rue d'Assas - 75 006 Paris – Tél. 01 44 39 16 90 – Fax. 01 44 39 16 92 -
Email : reesfrance@wanadoo.fr - Site Internet : http://www.rees-france.com

Health technology assessments propose to study the differential impact of health interventions in a complex care system which is characterised by the multitude of individual behaviours and the diverse nature of the institutions involved. Current systems for data collection lend themselves poorly to this rigorous analysis of efficacy of treatments in the actual situations where they are used. Randomised trials endeavour to neutralise any parasitic interference which could compromise testing for a causal relationship between the treatment administered and the result obtained. Their methodology which establishes the term ceteris paribus in the principle of good practice lends itself poorly to an analysis of individual behaviour. Observational studies are start from actual treatment situations to describe them as reliably as possible. By definition, however, these assume that the natural course of events is not deviated by any intervention. The absence of an experimental plan increases the likelihood of bias and makes it more difficult to test for causal relationships. They lend themselves poorly to testing for incremental efficacy. The two instruments to be preferred are decisional analysis and quasi-experimental studies. Decisional analysis help to avoid the problems of external validity associated with randomised clinical trials by associating parameters which are extracted from data obtained from everyday practice. Quasi-experimental studies or pragmatic trials are based on the reality of behaviour of the prescriber and his/her patients; their impact on efficacy, quality of life social costs of the disease and of treatments may be identified under normal conditions of use.

***KEY WORDS** : economic assessment – study design – Markov model – probabilistic sensitivity analysis*

L'évaluation économique d'un choix thérapeutique est loin d'être immédiate et ne saurait se limiter au coût d'acquisition des traitements. Elle ne peut se passer de la mise en œuvre de techniques spécialisées, de plus en plus précises et sophistiquées, qui ont fait de la médico-économie une discipline à part entière qui se différencie à la fois de la recherche clinique et de la recherche marketing.

On estime souvent que les essais cliniques randomisés (ECR) constituent l'étalon "universel" pour comparer l'efficacité des traitements et s'assurer de leur innocuité. Les essais cliniques contrôlés répondent aux questions relatives à l'efficacité potentielle du traitement : « Ce traitement est-il actif chez les patients auxquels il est administré ? ». Mais en pratique médicale courante, la question concrète qui se pose est de nature différente. Il s'agit de savoir « si le traitement a des chances d'être efficace lorsqu'il est proposé aux patients dans les environnements familiaux, sociaux et institutionnels très variés». Les méthodes conçues pour mettre en évidence un lien de causalité (les essais cliniques randomisés et contrôlés) ne sont pas nécessairement adaptées à une telle analyse.

1. TYPES D'ANALYSES ECONOMIQUES

Il existe quatre méthodes d'évaluation des effets d'un traitement. Le choix de l'une d'entre elles doit être fonction de la nature des effets attendus.

- Lorsque les effets des traitements comparés sont de même nature, bien que d'intensité différente, ils peuvent être mesurés à l'aide d'une unité commune (les années de vie gagnées par exemple). On utilise celle-ci pour conduire l'analyse, c'est le domaine des études coût-efficacité.
- Lorsque les effets attendus sont hétérogènes, il convient de les rendre commensurables, soit en les appréciant à travers le filtre des jugements individuels : c'est l'analyse coût-utilité.soit en les monétarisant : c'est l'analyse coût-bénéfice ;
- Lorsque ces effets sont non seulement de même nature, mais d'intensité identique, l'évaluation se résume à une simple comparaison de coûts.

1.1 L'analyse coût-efficacité

Elle met en rapport le coût d'une décision et l'effet attendu de celle-ci, exprimé à l'aide d'un critère de jugement clinique dominant. On peut observer que le terme coût-efficacité est partiellement inadapté dans la mesure où le ratio comporte en réalité au numérateur des avantages comptabilisés négativement. Ainsi, Weinstein[1] calcule le coût financier (ou coût direct) net d'un traitement : 1) en additionnant les coûts du traitement proprement dit et celui des effets secondaires ; 2) en soustrayant les dépenses médicales évitées sur les soins, déduction faite du surcoût lié au traitement des atteintes morbides nouvelles induites par la prolongation de la vie. L'algorithme de décision consiste à choisir la thérapeutique qui correspond au coût le plus bas par unité d'efficacité.

Ce type d'analyse est particulièrement adapté lorsqu'on évalue des innovations majeures dans le domaine des pathologies « tueuses ». Par contre, dans les maladies chroniques, il est incapable de rendre compte des améliorations de confort qu'apporte le traitement. Pour ce type de pathologie, on recourt de plus en plus à l'analyse coût-utilité.

1.2 L'analyse coût-utilité

Les techniques qui permettent d'introduire le concept de qualité de vie dans l'analyse, sont aujourd'hui d'utilisation courante Par essence, l'idée de qualité de vie appliquée à la santé est à la fois multidimensionnelle et subjective. Elle s'intéresse au retentissement de la maladie et de son traitement sur le vécu quotidien des patients. Les dimensions des plaintes sont variables selon les auteurs, tout comme le sont les appellations utilisées pour les désigner : dimensions, attributs, domaines et échelles sont des termes qui ont la même signification. On considère que tout

instrument de mesure de qualité de vie se doit d'explorer au minimum les champs suivants : capacité physique, état fonctionnel, équilibre psychique, intégration sociale, sentiment global d'être en bonne ou mauvaise santé.. Deux types d'outils sont mis en oeuvre : les échelles de qualité de vie psychométrique et les indicateurs globaux ou synthétiques d'utilité. Le choix d'une échelle particulière dans un protocole d'étude est fonction des objectifs poursuivis : rapprochement trans-nosologique des altérations de la qualité de vie, description standardisée des plaintes des malades et de leur évolution, recherche d'un code de cohérence pour les choix institutionnels et collectifs dans le cadre d'arbitrage coût et efficacité. Aucune échelle ne peut prétendre être universelle. Elles sont toutes incapables de répondre simultanément à ces trois questions.

1.2.1 Les échelles de qualité de vie psychométriques

Les psychiatres, lorsqu'ils veulent imposer « la discipline de la mesure et du nombre aux choses de l'esprit », utilisent des techniques dites psychométriques. On distingue, en ce domaine, deux types d'instruments : les échelles génériques et les échelles spécifiques.

- Les indicateurs génériques sont des instruments qui tentent de mesurer tous les aspects importants de la qualité de vie et prétendent s'appliquer à toutes les pathologies. Ils permettent d'appréhender les dimensions de la qualité en une seule fois, sans avoir à recourir à de multiples échelles de mesure. Les plus connus sont le Sickness Impact Profile[2] (SIP), le Nottingham Health Profile[3] (NHP) et le SF-36[4]. Le premier questionnaire comporte 136 questions, regroupées en deux dimensions : fonctionnement physique et état psychique, et en cinq catégories spécifiques indépendantes, le tout pouvant donner lieu à l'établissement d'un score global. Le second utilise un questionnaire en deux parties : la première comporte 38 questions auxquelles on répond par oui ou par non. Elle se rapporte à six domaines : le sommeil, la mobilité physique, la douleur, les réactions affectives, l'isolement social, les réactions émotionnelles. La seconde partie rassemble sept variables indépendantes : le travail rémunéré, le travail domestique, les relations inter-personnelles, la vie sociale, la vie familiale, la vie sexuelle, les loisirs et les vacances. Le SF-36, enfin, utilise 36 questions pour explorer 8 dimensions : la mobilité et les performances physiques, les limitations dans les actes de la vie quotidienne, l'intégration sociale, les restrictions dans les occupations habituelles dues soit à des problèmes physiques, soit à des problèmes psychologiques, la souffrance psychique, la vitalité et la santé perçue. L'utilisation de ces échelles génériques pour différentes pathologies et pour divers types de populations permet des comparaisons entre ces différentes pathologies et/ou populations

Dans un essai randomisé, Wells[5] a comparé la qualité de vie des dépressifs par rapport à celle de patients atteints d'autres maladies chroniques. Il a d'abord sélectionné les patients éligibles à partir de la base de données du MOS de 1986. Ces patients souffrent d'un épisode dépressif majeur, de dysthymie ou de double dépression (épisode dépressif majeur et dysthymie), selon les critères du DSM-III et sont détectés à l'aide du Diagnostic Interview Schedule (DIS) . Par la suite, il a utilisé le Patient Screener pour établir un score de qualité de vie (de 0 à 100, 100 étant le meilleur état de santé) sur six domaines, comprenant la capacité fonctionnelle, les occupations habituelles et le bien-être des patients. Il démontre que l'atteinte à la qualité de vie pour les dépressifs est plus importante que celle des personnes souffrant d'hypertension ou de diabète. Mis à part les maladies cardiaques, les dépressifs ont une altération physique bien plus importante que pour les autres maladies chroniques. La dimension « Santé Perçue » est beaucoup plus mauvaise chez les dépressifs qu'elle ne l'était chez les hypertendus

	Capacités fonctionnelles		Occupations habituelles		Bien-être	
	Physique[(1)]	*Intégration sociale*[(2)]	*Activité*[(3)]	*Jours d'alitement*[(4)]	*Santé perçue*[(5)]	*Douleur*[(6)]
	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)
Dépression	77,9	81,2	73,7	1,4	58,7	64,5
Hypertension	86,4[1]	94,9[1]	90,0[1]	0,36[1]	72,1[1]	77,5[1]
Diabète	81,5[2]	89,6[1]	80,7[1]	1,0[2]	64,2[1]	76,3[1]
Arthrite	80,6	92,1[1]	83,6[2]	0,53[1]	69,9[1]	60,4
Angine de poitrine	71,2	89,8[1]	72,4	0,30[1]	60,8	70,0[2]
Maladies cardiaques	65,8[1]	83,9	60,4[1]	2,08	60,6	70,8[1]
Problèmes gastriques	82,8	88,8[1]	79,9	0,93	64,2[1]	65,1
Absence de maladie chronique	88,1[1]	94,6[1]	90,6[1]	0,41[1]	75,7[1]	76,2[1]

[1]P<0.0001 ; [2]P<0.005

Tableau 1 : Atteinte à la qualité de vie de la dépression et de différentes maladies chroniques (Source : Wells, 1989)

(1) Difficultés à faire du sport, à monter des escaliers, à marcher, à s'habiller, à se laver.[1] + : un score élevé indique des capacités ou un bien-être meilleur
(2) Rendre visite à des proches[1] - : un score élevé indique de moins bons résultats
(3) Activités telles que le travail ménager, le travail scolaire, l'activité professionnelle
(4) Nombre de jours passés au lit au cours des 30 derniers jours, du fait de la maladie
(5) Perception de la santé : sentiment de bien-être, de maladie...
(6) Douleur physique au cours du dernier mois

- L'inadaptation des items des échelles génériques par rapport au problème posé peut produire un défaut de sensibilité. La deuxième méthode, celle des indicateurs spécifiques, se focalise sur les domaines qui se rapportent spécifiquement à la pathologie étudiée, ce qui permet de détecter les différences de faible amplitude qui peuvent être significatives sur le plan clinique. Il est impossible de citer, tous les indicateurs spécifiques car il y en a plusieurs par spécialité médicale, voire par pathologie. Il est d'usage de coupler le passage d'un indicateur spécifique avec celui d'un indicateur générique, ne serait-ce que pour pouvoir appréhender les effets a priori imprévus ou plus généraux de l'évolution du patient traité. De plus, la confrontation par sous-dimension des scores obtenus dans les deux échelles permet de tester la validité convergente et la validité discriminante de l'outil spécifique utilisé. Enfin, la plus grande sensibilité de celui-ci par rapport aux résultats obtenus sur l'indicateur générique justifie le bien fondé de son utilisation.

1.2.2 Les échelles de préférence individuelle

Dans la mesure où les indicateurs psychométriques se bornent à demander aux patients de cocher des espaces blancs sans lui reconnaître le droit d'assigner une signification aux faits, il s'agit beaucoup plus d'indicateurs cliniques que d'indicateurs de qualité de vie. Le patient dit ses problèmes, le médecin les collige, la synthèse de l'information et son interprétation sont laissées au jugement du médecin. Le patient peut énoncer ses plaintes dans le cadre de questionnaires prédéterminés, mais on lui interdit de les hiérarchiser. Les items sont équipondérés. Or, le malade n'a que faire d'une description exhaustive de ses plaintes et de ses gênes, ce qui lui importe, c'est de pouvoir exprimer la diversité de ses atteintes en fonction du regard qu'il porte sur sa vie, et de l'importance relative qu'il accorde à tel ou tel de ses aspects. Lui, et lui seul, peut le faire. Il est, selon les mots de A. Dazord et P. Gérin, « le seul expert possible, la référence exclusive »[6].

Souvent, en pensant bien faire et en pensant jouer contre la part irrationnelle et mal informée du malade, le médecin peut aller à l'encontre des préférences des patients. B. McNeil[7] a bien montré le danger d'un tel comportement. Pour traiter le cancer du poumon, deux stratégies peuvent être envisagées : la chirurgie et la radiothérapie. La première offre un taux de survie à 5 ans de 33 %, mais elle n'est pas dépourvue de risque puisque le taux de mortalité per-opératoire atteint 10 %. La seconde est totalement sûre, mais présente un taux de survie à 5 ans moins favorable de 22 %. Le malade confronté à ce choix privilégie la certitude. Au nom de quoi le chirurgien pourrait-il suggérer que la première des stratégies soit préférable à la seconde, quand le malade éprouve une répulsion totale vis-à-vis du risque.

Il convient donc d'obtenir des malades qu'ils explicitent correctement leurs préférences, par rapport à un éventail d'états de santé intégrant les diverses dimensions d'atteinte de qualité de vie La qualité de vie comporte donc 2 versants : elle présente un aspect descriptif, l'intensité des plaintes ressenties dans les diverses dimensions d'atteinte, et un aspect normatif, l'appréciation par le sujet de ce dont il a fait l'expérience. Les indicateurs psychométriques ne traitent que du premier. L'approche des préférences individuelles s'efforce de recentrer les choix au regard des conséquences multidimensionnelles de la maladie sur les jugements de valeur. Pour le malade, il s'agira de prendre la meilleure décision individuelle en fonction de sa personnalité, de ses préférences et de son attitude vis-à-vis du risque. L'évaluation de la qualité de vie globale consiste alors à déterminer la valeur des coefficients compris entre 0 et 1, qui peuvent être attribués à chacun des états que le malade est susceptible de traverser. La façon la plus simple d'introduire cette idée de continuum est d'imaginer que les termes de la définition de la santé par la WHO peuvent être hiérarchisés sur une échelle strictement ordonnée, allant du bien-être et de l'amour de la vie, au décès en passant successivement par la manifestation de signes et symptômes, de décrépitude physique, d'altération des capacités mentales et d'un retrait social. Ces dysfonctionnements se présentent le plus souvent en association. C'est donc l'ensemble du tableau des altérations de qualité de vie qu'il convient de décrire et de classer sur une échelle. Ces facteurs de pondération sont autant des facteurs d'ajustement de la quantité de vie en fonction de la qualité, d'où leur nom de coefficient de la qualité de vie.

Les outils de mesure pour révéler leurs préférences peuvent être très divers : échelle visuelle analogique, technique du dilemme thérapeutique, méthode des temps psychologiquement équivalents. Dans les trois cas, il y a formulation d'un jugement synthétique qui intègre l'intensité des altérations de qualité de vie, sans leur attribuer des notes spécifiques.

1.2.3 Les échelles de préférence collective

En décrivant le retentissement multidimensionnel de la maladie et des traitements, les échelles psychométriques permettent au praticien de gérer de manière fine la qualité de vie de leur patient. Par contre, ils ne permettent pas de faire des analyses coût-efficacité. Dans certains cas, aucun score global n'est établit (NHP, SF-36). La qualité de vie des patients peut s'améliorer dans une dimension tout en s'altérant dans deux autres. Quelle dimension retenir alors comme critère de jugement ? La synthèse de l'information est laissée à la subjectivité de celui qui à la charge de son interprétation. Dans d'autres cas, un score global est bien calculé, mais il s'agit d'une mesure unique à une transformation monotone près, dont la nature ordinale interdit son emploi en tant que grandeur métrique. Autrement dit, les outils psychométriques ne sont que des instruments de classement ; la différence qui est susceptible d'apparaître en termes de qualité de vie, entre deux stratégies thérapeutiques est purement arbitraire. On peut donner la valeur 4 à la stratégie A et 2 à la stratégie B pour indiquer que la première est meilleure que la seconde. Mais on pourrait tout aussi bien parvenir à la même conclusion en affectant une valeur 50 à A et 25 à B. Dans le premier cas, la différence efficacité est de 2, dans le second, elle est de 25. Si A coûte 100F plus cher que B, le rapport coût-efficacité différentiel de A par rapport à B est de 100/2 dans le premier cas, contre 100/4 dans le second.

L’économiste a besoin de résultats globaux. Il lui faut disposer d’une commune mesure pour comparer les effets des choix les plus en amont du système de santé ; ceux qui portent sur des techniques et des équipements utilisables par des populations. L'analyse coût-efficacité requiert des résultats cardinaux qui puissent être rapportés à des coûts qui, par définition, le sont. Elle exige que l'on utilise des instruments génériques d'utilité. La finalité de l’approche par la méthode des préférences démocratiquement exprimées est donc radicalement différente de celle des cliniciens). Dès lors qu’il s’agit d’un problème d’allocation de ressources, il devient logique de dégager ces coefficients en interrogeant les représentants du grand public qui sont, en dernier ressort, les financeurs du système à travers l’impôt et les cotisations sociales. L’utilité de chaque état de santé est évaluée par un chiffre, le long d’un continuum qui est souvent compris entre la mort (ayant une valeur d’utilité de 0) et la parfaite santé (ayant une valeur d’utilité de 1). Le produit des années passées, dans un état de santé donné par le coefficient de qualité de vie correspondant, permet alors de transformer le temps passé en mauvaise santé en fraction équivalente d’espérance de vie ajustée sur la qualité de vie (EVAQ ou QALY’s). Pour disposer d’un critère au regard duquel l’impact du traitement ou les mérites respectifs de deux traitements alternatifs peuvent être comparés, il suffit de diviser le coût du traitement par le résultat en QALY’s. C’est le principe des études coût-utilité.

On peut obtenir ces coefficients en demandant aux personnes interrogées une appréciation globale (approche holistique) des états de santé qu’elles sont susceptibles de traverser. Mais le plus souvent, on utilise des coefficients de qualité de vie prédéterminés qui sont directement intégrés dans des systèmes de classification multi-attributs des états de santé, explicitement ou implicitement décomposés. Huit outils sont actuellement disponibles : le quality of well being scale (QWB)[8], la matrice de Rosser[9], les 3 versions du Health Utility Index (HUI) : Mark I[10], Mark II[11], Mark III[12], le 15 D[13] et enfin l'EuroQol[14]. Le QWB est un outil ancien créé dans les années 70, dont les pondérations n'ont pas été validées en Europe. La matrice de Rosser présente les mêmes caractéristiques, ces deux outils doivent donc été écartés. Le HUI, comme l'indicateur 15D, ont été respectivement construits pour le Canada et la Suède, en utilisant une technique multi-attributs, les pondérations des utilités partielles qu'ils emploient sont spécifiques à leur pays d'origine. Ces instruments ne sont pas utilisables actuellement en France. Le YHL a été forgé sous l'égide de la banque mondiale. Malgré sa vocation universelle, aucune équipe européenne ne l'utilise actuellement. L'EuroQol est l’instrument qui semble présenter les caractéristiques les plus adéquates pour notre pays.
Le coût par QALY permet d’obtenir une échelle d’évaluation standard de l’impact économique relatif d’actions thérapeutiques très diverses. Le développement des traitements présentant les meilleurs rapports coût-utilité devrait être encouragé ; celui des autres, limité. Ceci pose le problème des pathologies nouvelles ou non maîtrisées, pour lesquelles il n’existe pas encore de traitement efficace. Toute mise en parallèle avec les critères de performance applicables à des pathologies déjà maîtrisées aboutirait à bloquer le progrès technique. L’innovation thérapeutique doit faire l’objet d’un budget spécifique, les arbitrages pouvant alors être également faits en fonction des possibilités potentielles d’amélioration des rapports coût-utilité pour les divers traitements dont on envisage le développement.

1.3 L’analyse coûts-bénéfices

Comme l’analyse coût-utilité, l’analyse coût-bénéfice permet de rendre commensurables les différents effets d’un traitement en tentant de les traduire en unités monétaires. Entrent dans l’estimation des coûts, les charges directement liées au traitement C1 et les pertes de production induites par la mise en œuvre de celui-ci, C2. Sont intégrés dans l’estimation des bénéfices les coûts médicaux évités B1 et les gains de production obtenus B2 grâce à la baisse de la morbidité et à la chute de la mortalité. On évalue alors la contribution économique nette du traitement au produit national brut : B1 + B2 – C1 – C2.

La valorisation des bénéfices indirects a fait l'objet de controverses méthodologiques. La méthode la plus répandue s'appuie sur la théorie du capital humain. Le calcul s'effectue en déterminant année par année, selon l'âge et le sexe, le nombre de survivants, le nombre d'actifs, la valeur moyenne des productions futures actualisées ; Les services rendus par les femmes au foyer sont valorisés par analogie, soit en se référant au salaire d'une employée de maison, soit en évaluant la rémunération qu'aurait pu obtenir la mère de famille si elle avait travaillé à l'extérieur.

Les limites de cette technique sont bien connues. Elle sous-estime les coûts et les bénéfices des traitements, dans la mesure où elle ne prend en compte ni la souffrance, ni l'inconfort. La valorisation de la vie des individus reflète plus les inégalités sociales que les différences de productivité et pose au médecin des problèmes éthiques inacceptables. Comment valoriser la vie des retraités ?

Faut-il, pour calculer les bénéfices liés aux décès évités, ne considérer que les gains potentiels de production pour la collectivité – gains nets de production, consommation finale déduite -, ou prendre en compte les gains bruts dans leur totalité, consommation non déduite ? De plus, le choix du taux d'actualisation est largement arbitraire. Si par exemple on adopte un taux d'intérêt élevé, les bénéfices des actions sanitaires prises en faveur des jeunes seront fortement minorés. En définitive, la méthode du capital humain se trompe d'objectif, elle cherche à maximiser le revenu d'une nation au lieu d'optimiser la qualité de vie de ses membres.

A la méthode d'évaluation par le capital humain s'oppose de plus en plus celle de la disposition marginale à payer pour obtenir une réduction du risque encouru, appelée encore « méthode de préférences individuelles ». « Cette technique repose sur l'évaluation du pourcentage de leur revenu que des personnes seraient prêtes à sacrifier pour que soit entreprise une action apte à améliorer leur santé ». Leurs réponses reflètent leur aversion vis-à-vis du risque morbide ou mortel et traduisent en termes financiers les aspirations individuelles à diminuer ceux-ci.

<u>Dix commandements d'une bonne évaluation</u>

1. Formuler le problème, choisir une approche méthodologique et définir le point de vue retenu.
2. Délimiter le champ des options thérapeutiques envisageables et choisir l'une d'entre elles comme solution de référence.
3. Vérifier que l'efficacité thérapeutique des différentes options a bien fait l'objet d'une validation scientifique.
4. Cerner l'ensemble des répercussions entraînées par les actions thérapeutiques.
5. Recenser et mesurer, par rapport au traitement de référence, les moyens additionnels utilisés dans le cadre des différentes options.
6. Recenser et mesurer, par rapport au traitement de référence, les effets thérapeutiques obtenus dans le cadre des différentes options.
7. Valoriser les moyens et trouver un critère synthétique d'appréciation des effets des traitements.
8. Trouver les équivalents actuels des coûts et des effets échelonnés dans le temps.
9. Juger les différences introduites au niveau des coûts et des résultats par les diverses actions thérapeutiques en les comparant les unes aux autres.
10. Procéder à une analyse de sensibilité.

Adapté de M.F. Drummond et G.L. Stoddart : « Principes d'évaluation économique des programmes de santé », Rapp. Trimest. Statist. Sanit. Mond., 38, 1985, W.H.O.

La méthode présente de multiples intérêts. Dans le cadre de l'analyse coût-bénéfice, elle permet d'évaluer soit les bénéfices liés à une baisse de la mortalité et de la morbidité, c'est-à-dire les bénéfices indirects, soit les bénéfices intangibles ou psychologiques. Dans l'analyse coût-efficacité, elle permet de fixer les seuils au-delà desquels le coût par unité d'effet obtenu devient excessif.

1.4 L'analyse de minimisation de coût

Lorsque l'efficacité de deux options thérapeutiques est équivalente, le dénominateur du ratio coûts disparaît de l'analyse. Pour déterminer dans quelle proportion on doit mobiliser les moyens disponibles pour obtenir un résultat donné, on utilise une fonction d'évaluation dont la valeur représente la dépense qui est associée à chaque combinaison efficace de moyens. Une combinaison de moyens est meilleure qu'une autre si elle est associée à une dépense moins élevée ; elle est dite optimale lorsqu'elle est moins onéreuse que toutes les autres

2 CHOIX D'UN POINT DE VUE

Le cadrage des coûts à prendre en compte dans toute évaluation économique doit correspondre aux préoccupations budgétaires de l'interlocuteur que l'on veut engager dans un projet de santé. Les études médico-écomomiques doivent-elles privilégier dans leur approche des coûts l'aspect sociétal ou convient-il de leur donner un caractère plus opérationnel en s'intéressant aux seuls coûts qui font l'objet d'une négociation entre producteurs et acheteurs de soins ? Il est communément admis que le choix de la perspective sociétale[15] transcende les clivages budgétaires institutionnels en permettant d'agréger toutes les dépenses quelles que soient leur nature (directes ou indirectes) et leurs sources de financement (sécurité sociale, ménages, état et collectivités locales). Aux dépenses du secteur sanitaire, sont ajoutés le coût des hébergements dans des institutions non médicalisées, celui des équipements familiaux exigés par le maintien à domicile des malades, la valeur des pertes de salaires consécutives à la garde du malade par les membres de sa famille, et enfin les diminutions de rémunération directement liées aux contraintes qu'impose le traitement au malade lui-même. La définition la plus large du coût des soins pour la collectivité intègre même, la valeur des pertes de production dues à la morbidité lorsque celle-ci s'accompagne d'une sortie provisoire ou définitive du monde du travail. Certaines guidelines recommandent d'intégrer les coûts non médicaux directs et indirects dans l'estimation de la charge financière des traitements. Ces propositions posent à la fois des problèmes pratiques et conceptuels. Très souvent ces données ne sont pas relevées dans les essais et à défaut d'informations récentes d'origine indirectes elles ne peuvent pas être intégrées dans l'analyse. Sur le plan théorique, le risque est grand d'aboutir à des doubles emplois entre le numérateur et le dénominateur des ratio coût-efficacité. Très souvent les performances obtenues sont ajustées en fonction du retentissement de la maladie et de son traitement sur la qualité de vie ; or, la plupart des échelles qui explorent ce domaine prennent en compte les répercussions de la maladie sur les rôles sociaux et les occupations habituelles. Valoriser ces absences sur les lieux de travail en les portant sous forme de coût au numérateur, reviendrait à les décompter deux fois.

Coûts à colliger	Familles	Professionnels de santé	Acheteurs ceps, arh, am	Système de soins	Collectivité nationale
			Point de vue choisi		
Dépenses médicales	Non remboursées	Liées au traitement	Remboursées	Oui	Oui
Dépenses non médicales	Oui	Non	Non	Non	Oui
Virtualités sacrifiées	Oui	Non	Non	Non	Oui
Impact sur l'activité économique.	Pertes de revenus non compensées	Non	Non	Non	Non Si QALY's
Coût de l'Etat Providence	Revenus de substitution	Non	Indemnités journalières	Non	Frais gestion

Tableau 2 : Regroupement des dépenses en fonction du point de vue adopté

Ce qui doit dicter en vérité le choix des postes de dépenses dans une étude c'est beaucoup moins une référence abstraite à un principe d'intérêt général qu'aucune institution administrative ne peut prétendre incarner vu le domaine de compétence qui lui est reconnu ;que l'existence réel d' un espace de négociation ou se rencontrent de vrais acheteurs et de vrais vendeurs de soins. S'intéresser à l'évolution de la seule consommation de soins et de biens médicaux pertes de production exclues , en se plaçant d'emblée dans la perspective du système de soins pourrait, de ce point vue, apparaître judicieux. Mais si il existe bien une direction de la sécurité sociale au ministère de la santé qui est chargé du pilotage de l'ensemble du système, force est de reconnaître que ses responsables ne sont investis d'aucune responsabilité d'acheteurs Le vrai pouvoir de négociation a été pendant longtemps entre les mains de l'assurance maladie mais il ne l'est plus depuis la redéfinition des rôles respectifs de l'Etat et la sécurité sociale dans la gestion du système de santé français. L'existence d'un monopole bilatéral ou d'un monopsone d'achat de l'assurance maladie qui était souvent évoquée pour caractériser notre système de soins masque la réalité de son fonctionnement derrière un concept sans contenu Il existe bel et bien aujourd'hui trois acheteurs : le comité économique des produits de santé qui est en charge de la fixation des prix du médicament , l'assurance maladie qui négocie avec les représentants de la médecine libérale les conditions de l' exercice en médecine de ville et les agences régionales de l'hospitalisation qui arrêtent les budgets des établissements.

Quel que soit le type de coût retenu dans l'analyse il s'agit de coûts standards, c'est à dire de coûts fixés à l'avance ayant valeur de normes. Ces normes sont tout simplement extraites des documents officiels quand il existe une liste de coûts de référence GHM prédéfinis, où elles sont obtenues à dire d'experts, quand une estimation fine des quantités consommées et des prix unitaires négociés est souhaitée. Il ne s'agit donc pas de coûts constatés mais de valeurs moyennes indépendantes de la spécificité des cas traités et constantes à court terme, dont l'utilité est essentiellement prévisionnelle.

3. INTERPRETATION DES RESULTATS

Le remplacement d'une option thérapeutique par une autre entraîne à la fois une différence de coût et une différence d'efficacité. Le quotient de ces différences définit le rapport coût-efficacité différentiel. Le classement des options thérapeutiques les unes par rapport aux autres est obtenu par application des algorithmes de dominance forte et faible. Une stratégie est fortement dominée par une autre, dès lors qu'elle est moins efficace et plus chère, ou plus onéreuse et d'une efficacité identique. Une stratégie est faiblement dominée si, et seulement si, le rapport coût-efficacité différentiel décroît lorsque le coût total du traitement augmente ; auquel cas il convient de l'éliminer et de recalculer les différences de coûts et d'efficacité qu'entraîne un nouveau choix thérapeutique par rapport à la dernière stratégie non dominée. En définitive, une stratégie est efficiente dès lors qu'il n'existe aucun procédé qui permette d'obtenir un résultat supérieur à un coût moindre.

Pour déterminer si une stratégie est acceptable quant elle est située dans la région du plan coût-efficacité où il existe un dilemme entre mieux et plus cher, il faut s'intéresser à la disposition à payer de la collectivité. C'est à cette dernière de décider du montant maximal qu'elle est disposée à investir pour gagner une unité d'efficacité supplémentaire (mesurée en vies, en années de vie ou en années de vie ajustées par la qualité) additionnelle. On nommera D cette valeur.

La région du quadrant coût-efficacité correspondant aux stratégies dominantes est définie par l'inéquation :

$$D * \Delta E - \Delta C > 0$$

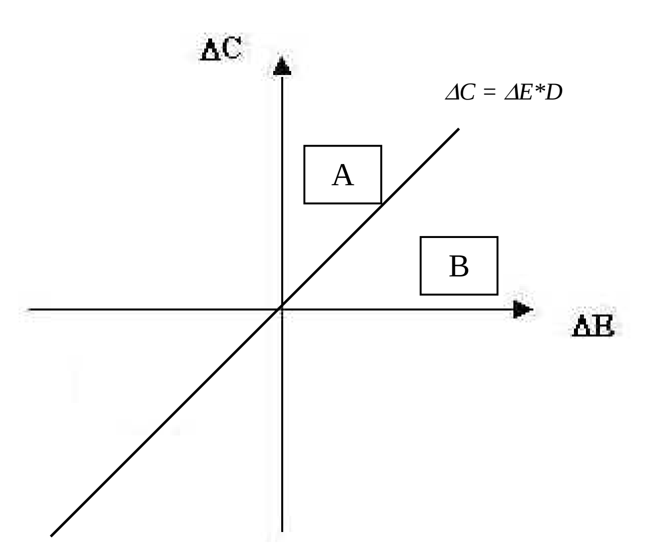


Figure 1 : Acceptabilité des stratégies thérapeutiques en fonction de la disposition à payer de la société

Toute stratégie située au-dessus de la droite (zone A) est rejetée, toute stratégie située en dessous (zone B) est considérée comme acceptable. Le choix d'une stratégie par rapport à une autre est donc conditionné par trois inconnues : ΔE, ΔC et D. Les valeurs des deux premiers paramètres dépendent du modèle élaboré et de sa fiabilité. La disposition à payer de la société peut-elle être considérée comme une donnée exogène, sur laquelle l'évaluateur n'a pas à se prononcer ? Afin de rendre compte de la valeur de ces conclusions, il aura donc recours à une courbe d'acceptabilité[16-17-18-19] du ratio coût-efficacité. Cette courbe donne en fonction de D la probabilité pour que le traitement évalué soit accepté, c'est-à-dire que le point (ΔE, ΔC) appartienne à la région d'acceptabilité du traitement.

Les disponibilités à payer de la société pour gagner des années de vie supplémentaires peuvent être appréhendées par les ratio coût-efficacité d'interventions déjà mises en place dans le but de sauver des vies. Une revue de 587 interventions rapportait en 1995[20] des valeurs de ratio allant de l'intervention strictement dominante à des interventions coûtant plus de 10 milliards $\$_{93}$ par année de vie sauvée. Les ratio médians étaient de 42 000 \$, soit près de 48 021,44 €.

4. SHEMAS DE COLLECTE DE L'INFORMATION

La méthodologie des essais cliniques suppose une invariance des comportements et de l'environnement du système de santé. Or, la variabilité des résultats obtenus et les différences de coûts observés entre les traitements prescrits découlent justement de la dynamique des interactions entre les comportements des patients, celui des prescripteurs et les caractéristiques des produits étudiés. Les effets des comportements sur l'efficacité ne sont pas intégrés dans les essais, le défaut d'observance non plus. Les conséquences psychologiques et sociales de la maladie et de son traitement commencent à l'être.

Dans le cas des médicaments, il existe des différences majeures entre le contexte d'un essai clinique et les conditions rencontrées en pratique clinique. Une revue critique récente des essais cliniques contrôlés de traitements de la dépression a, par exemple, constaté que 12 % seulement des essais ont été menés dans un contexte de médecine générale alors que 75 % des médicaments sont prescrits par des généralistes[21]. D'autre part, 13 % seulement des patients recrutés dans les essais cliniques présentaient une comorbidité psychiatrique, alors que près de 43 % des patients traités en pratique clinique présentent une comorbidité de ce type. Le rapport femmes/hommes a été égal à 3/1 dans 25 % seulement des essais cliniques alors que cette proportion caractérise la population de patients dépressifs traités en pratique clinique concrète. En outre, la durée de la plupart des essais cliniques se situe entre 6 et 12 semaines : une telle période d'observation peut permettre de mettre en évidence des différences importantes d'efficacité en terme de régression des symptômes. En revanche, un tel horizon d'observation ne peut être retenu pour évaluer les chances d'observance au long cours du traitement qui permettrait, seule, d'obtenir une amélioration fonctionnelle conséquente, ou de prévenir l'apparition de rechute ou de récidive. Enfin, il apparaît qu'en pratique clinique, l'observance du traitement est loin d'être optimale, et un effet indésirable mineur ou n'occasionnant qu'une faible gêne peut entraîner une variation considérable dans la lourdeur des traitements prescrits.

Il existe à coté des essais, de nombreuses enquêtes d'observation qui sont réalisées par les départements marketing des laboratoires. Elles s'intéressent aux plaintes des patients et aux conséquences psychologiques et sociales des traitements. L'enquête épidémiologique

observationnelle est une approche dans laquelle le chercheur ne fait qu'observer une population, un phénomène, sans intervenir en quoi que ce soit sur le cours naturel des choses. En pharmaco-épidémiologie, une enquête est qualifiée d'observationnelle si l'on peut affirmer que tout se serait passé de la même façon, s'il n'y avait pas eu d'étude (dosage et durée des traitements, modalités de prise en charge et de surveillance, risques encourus, etc.). Ces enquêtes essaient d'appréhender les effets des comportements médicaux et l'impact de l'observance sur l'efficacité. Elles s'efforcent d'identifier les trajectoires des patients dans le système de soins et de dénombrer leurs contacts avec les professionnels de santé ou les établissements. L'intérêt majeur des études observationnelles est qu'elles partent des réalités de terrain pour les décrire de la manière la plus fidèle possible. Les méthodes statistiques qui sont utilisées pour les analyser permettent d'identifier des groupes homogènes de patients en catégorisant les paramètres qui les différencient et de contrôler les facteurs de confusion qui pourraient biaiser leurs conclusions. Leur inconvénient majeur est qu'elles ne comportent pas de comparateur. L'absence de plan expérimental augmente la possibilité de biais et rend plus difficile la recherche des causalités.

Comment peut-on combler l'écart entre l'expérimentation et la vie ? Comment les analystes tentent-ils d'établir un lien entre le contexte toujours un peu artificiel dans lequel les essais cliniques se déroulent et la réalité d'une prise en charge au jour le jour ? Les conférences de consensus ont été un pas important dans la bonne direction, mais il est difficile, même pour des scientifiques confirmés, de synthétiser l'information qui leur est soumise en un laps de temps aussi court. Le plus souvent, ils sont exposés à des données contradictoires, présentées sous des formes hétérogènes, ne répondant pas toujours précisément au sujet de la conférence ou aux questions posées. L'analyse de décision et les études quasi expérimentales semblent ouvrir pour l'avenir des voies plus sûres. La première permet de prévoir les conséquences attendues d'un traitement avant sa diffusion. Les secondes sont nécessaires pour confirmer sa valeur pratique après que les praticiens aient intégré son emploi en routine soit au minimum au bout de 2 ans.

5 AVANT LE LANCEMENT D'UNE INNOVATION, L'EXPERIMENTATION EN LABORATOIRE DES CONDITIONS DE MISE EN ŒUVRE DU TRAITEMENT

Les modèles d'analyse de décision en reconstituant la complexité du système de santé dans des conditions parfaitement contrôlées, tentent de reproduire et de schématiser la diversité des attitudes et des choix auxquels le plan thérapeutique le mieux validé peut donner lieu. La dynamique des interactions entre cliniciens et patients y est mise en situation dans des contextes institutionnels variés. La réalité des comportements de prescription et d'observance et la diversité des modes de prise en charge sont intégrées dans l'analyse, ce qui produit de nouvelles données qui enrichissent les résultats des essais randomisés. Le modèle devient alors l'équivalent d'une soufflerie qui permet de tester ex ante en laboratoire les actions de santé sans risque politique et pour un coût restreint. Il rassemble, à partir de données qui sont toutes chiffrées les pièces d'un puzzle intégrant le taux de prévalence de la maladie, les caractéristiques nosologiques des tests, l'efficacité des traitements, la sévérité des effets indésirables, la diversité des parcours dans le système de soins, l'ampleur des efforts qui sont déployés en faveur des malades et leurs coûts, ainsi que les préférences et les jugements de valeur de la personne traitée.

Les schémas d'administration des antipsychotiques sont aujourd'hui bien codifiés, Il est habituel de distinguer le traitement du premier épisode du traitement d'entretien : le traitement de l'épisode initial doit être mis en oeuvre le plus tôt possible. Et même si la posologie et la réponse au traitement ne sont pas prévisibles chez un patient n'ayant jamais reçu de traitement neuroleptique, la majorité des auteurs s'accordent pour penser qu'une prise en charge précoce du premier épisode psychotique augmente la réponse au traitement neuroleptique, diminue le risque de rechute, permet une meilleure insertion sociale et familiale à moyen terme et diminue l'importance des symptômes résiduels. Un

consensus s'établit également pour recommander que le traitement pharmacologique soit poursuivi pendant au moins un à deux ans après la disparition des symptômes caractéristiques de l'état aigu. Le traitement de la phase d'état est mis en place pendant plusieurs années, généralement en ambulatoire. L'objectif de ce traitement d'entretien est de maintenir une dose efficace et bien tolérée, dans le but de prévenir une rechute. Il s'agit donc d'obtenir une bonne compliance au traitement, ce qui peut être favorisé par l'utilisation de neuroleptique à action prolongée, mais aussi de donner des doses les plus faibles possibles, afin de diminuer le risque d'effets secondaires. Les résultats des études de long terme suggèrent qu'un traitement pharmacologique d'entretien régulier, soit nécessaire pour éviter les rechutes sur une période d'au moins cinq ans. Mais le contexte dans lequel il est mis en œuvre varie en fonction des impératifs financiers locaux et des opinions diverses qui existent sur le meilleur moyen de garantir la sécurité due au malade. Le modèle reproduit la multiplicité de ces attitudes en créant autant d'Etats qu'il y a de modalités de prise en charge concevables au plan réglementaire (hospitalisation conventionnelle, hospitalisation de jour, hospitalisation de nuit, consultation spécialisés dans le cadre d'un centre médico psychologique) .

En associant les données issues des ECR et les données d'observation tirées des pratiques habituelles qui sont très souvent d'origine locale, le modèle intègre la diversité des pratiques et résout les problèmes de validité externe auxquels beaucoup d'essais sont confrontés. Paradoxalement et contrairement à ce que laisse entendre le nom qu'il porte, le modèle est une représentation pragmatique de plans d'expérience qui sont beaucoup plus théoriques qu'il ne l'est.

5 .1 Construction de l'arborescence

Chacune des prises en charge peut être analysée par un processus de Markov[22-23-24] à arborescence cyclique où le passage d'une cohorte de patients se fait de façon répétitive dans un nombre défini d'états de santé mutuellement exclusifs.

Réunir sur un même arbre de décision, l'ensemble des éléments qui le définissent, soulève de nombreux problèmes techniques. Quel est le nombre d'états de santé à retenir ? Comment arrêter les critères qui permettent de le définir ? Quels sont la nature, le rythme, et la chronologie des évènements morbides ? Quels sont les étapes et les « stop over » des parcours en boucle ? Autant de questions qu'une présentation visuelle aide puissamment à résoudre. Deux outils peuvent être utilisés : l'arborescence cyclique et le diagramme des états de Markov. Les schémas obtenus par la première méthode illustrent de façon ramassée comment le problème est traité par les logiciels de décision. Leur présentation dans une publication peut cependant consommer beaucoup d'espace, lorsque les évènements cliniques qui expliquent le passage d'un état de santé à un autre ne sont pas simultanés dans une même période et répétitifs dans le temps, mais successifs et nouveaux. L'emploi de la technique des diagrammes de Markov peut alors se révéler utile puisqu'elle permet d'appréhender de manière panoramique la suite de la totalité des cycles thérapeutiques. Mais l'outil est beaucoup plus grossier. Aucun événement clinique n'y figure. Le maintien dans un état de santé donné est simplement indiqué par une flèche en demi-boucle sans qu'on en connaisse la durée.

L'arbre débute par un nœud de décision. Les branches qui en émanent représentent les options thérapeutiques mises en compétition. Le nœud de Markov représenté par un cercle contenant la lettre M, signale l'usage d'un processus de Markov. Chacune des branches qui s'y rattache correspond à un état dit de Markov. Ces états peuvent être définis en termes de niveaux de dépendance[25] ou en fonction de l'évolutivité clinique de la maladie[26-27-28]. La maladie mentale est une affection dont les pronostics évolutifs et les conséquences sont le fait de l'intrication de paramètres médicaux et sociaux. C'est pourquoi en psychiatrie il convient de veiller à intégrer simultanément ces différents aspects pour caractériser le devenir d'un malade sous traitement. L'ensemble de ces états a donc été défini à partir d'un triple critère[29] : clinique (réponse au traitement), thérapeutique (poids de la prise en charge) et institutionnel (type de placements et de lieux de résidence)

Les structures de soins décrites dans l'arrêté du 15 mars 1986 relatif aux équipements et services de lutte contre les maladies mentales se regroupent en trois catégories :

(i) les activités des structures de séjours de l'établissement : la journée, la demi-journée, l'hospitalisation de nuit

(ii) les soins ambulatoires gérés par l'hôpital : Centres médico-psychologiques (CMP), Centres d'accueil à temps partiel (CATTP), Centres d'accueil permanent (CAP),

(iii) les structures de soins ambulatoires non gérées par l'établissement qui peuvent être subdivisées à leur tour en deux classes : les logements substitutifs du domicile (LS) : appartements protégés et maisons de retraite ; les domiciles familiaux (DF) dans lesquels sont inclus les placements thérapeutiques.

Un critère d'intensité de la prise en charge permet de séparer les structures de soins ambulatoires non gérées par l'établissement, en fonction de l'importance des moyens mobilisés au profit du malade Le poids de la prise charge (PPEC) est estimé à dire d'experts, en pondérant le nombre de contacts du malade par un coefficient différent selon la nature des structures fréquentées : PPEC(t) = hc(t)*4+hj(t)*2+hn(t)*2+amb(t) où hc désigne le nombre de jours en appartement thérapeutique et en hospitalisation complète. hj le nombre de venues à l'hôpital de jour, hn le nombre de passages en hôpital de nuit, amb(t) le nombre de contacts avec l'ensemble des structures ambulatoires L'intensité de la prise en charge d'un patient est indépendante du lieu où s'exerce le soin, elle ne décrit pas l'activité d'une structure, mais elle caractérise le projet thérapeutique dans lequel s'inscrit un individu.

Trois niveaux de prise en charge sont distingués en fonction de la valeur du score. Prise en charge lourde en milieu hospitalier, lorsque la durée d'hospitalisation est supérieure à 4 mois, et ce, quel que soit l'état clinique ; prise en charge intensive, lorsqu'il y a sur un semestre hospitalisation du malade pendant plus de 30 jours ou lorsque l'indicateur synthétique de prise en charge excède 120 points avec un nombre limité de jours d'hospitalisation du fait de soins ambulatoires particulièrement lourds ; prise en charge courante, lorsque le nombre de jours d'hospitalisation sur un semestre est inférieur à 30 ou lorsque l'indicateur de prise en charge est inférieur à 120.

Les prises en charge en milieu ambulatoire, qu'elles soient intensives ou courantes sont finalement différenciées en fonction du lieu de résidence du malade, au domicile familial, ou en logement collectif. Les filières de traitement des malades sont en définitive au nombre de 5. l'hospitalisation complète (hôpital), les soins intensifs en structures substitutives au domicile (ISS), ou au domicile familial (IDF), la prise en charge courante dans le cadre d'un logement substitutif (CSS), ou à domicile (CDF). Elles sont combinées à trois types de résultat clinique : la rechute (R+), l'absence de rechute (R-) et la chronicisation pour définir 3 * 5 = 15 états médico-psycho-sociaux. Deux états additionnels ont été ajoutés pour tenir compte des patients décédés et de ceux qui échappent au suivi médical. Les 17 branches du nœud de Markov sont activées au début du premier cycle. (fig. 2-A)

La situation des patients a la fin d'un cycle est conditionnée par l'apparition d'événements cliniques aléatoires dont un arbre de probabilité schématise les chances de survenue pour chacun des états initiaux sur lequel il se greffe (fig. 2-B). L'accolade, qui figure devant l'arborescence « événement clinique », indique qu'on utilise la même sous-arborescence pour chacun des 15 états médico-psycho-sociaux précédemment cités. Elle décrit toutes les évolutions pour les malades, quelle que soit leur situation de départ.

Le patient sous traitement peut décéder ou survivre. Dans cette seconde éventualité, le traitement peut dans certains cas être interrompu (DO), soit parce qu'il est inefficace (patient résistant par exemple), soit parce que le malade le rejette. Dans tous les autres cas, il est maintenu.

Sa mise en oeuvre s'accompagne d'effets secondaires qui peuvent être mineurs ou majeurs. Les plus graves sont les syndromes extrapyramidaux avec dyskinésie tardive (TD). Dans de rares cas ce problème apparaît après quelques semaines de traitement. En général, il émerge entre 6 mois et 10 ans. D'autres phénomènes moins graves, mais tout aussi handicapants sont classés sous la rubrique des syndromes extrapyramidaux non tardifs : parkinsonisme (rigidité musculaire, dyskinésie et tremeur), dystonie (mouvements involontaires bizarres) et akathisie (agitation motrice). Il a été également tenu compte trois autres effets indésirables : la somnolence, la prise de poids et les troubles sexuels.

L'apparition de ces troubles va avoir une influence sur l'observance, deux catégories de patients seront distinguées : les observants (obs +) et les non observants (obs -).

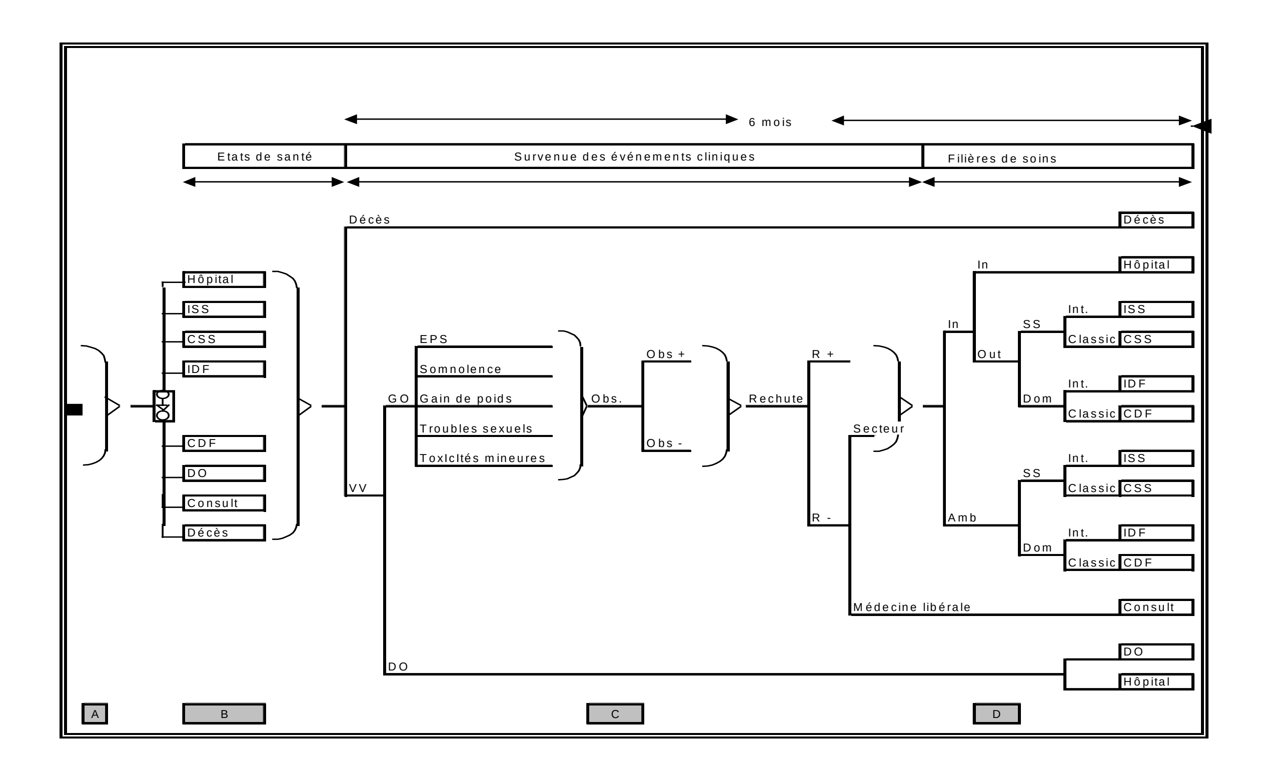


Figure 2 : Reconstitution informatique des trajectoires des patients dans le cadre d'une politique de secteur

Les risques de rechute sont d'autant plus grands que l'adhésion au traitement est moins bonne. Il convient de noter qu'il n'existe aucune relation systématique entre les deux phénomènes : les patients qui suivent rigoureusement leur traitement ne sont pas à l'abri de récidives.

Le troisième module (fig. 2-C) précise les trajectoires des patients dans le système de santé mentale Le patient peut être pris en charge en milieu hospitalier (In) ou en milieu ambulatoire (Amb). Dans le premier cas, il peut demeurer dans l'établissement ou en sortir. Dés qu'il est suivi au niveau du secteur, qu'il le soit directement ou après hospitalisation, il peut faire l'objet d'une prise en charge intensive (Inten) soit dans une structure substitutive du domicile (ISS), soit au domicile familial

(IDF) ou bénéficier de la prise en charge classique (Classic) dans chacun de ces lieux de vie (CSS, CDF).

Les conséquences médico-psycho-sociales de ces orientations sont évaluées en spécifiant dans les rectangles attachés à l'extrémité des branches de l'arbre le ou les état(s) dans le(s)quel(s) risquent de se retrouver les malades au début des six mois suivants (départ d'un nouveau cycle de Markov et de traitement).

L'effectif de patients passant d'un état clinique à un autre, d'un cycle à l'autre est quantifié à l'aide d'un jeu de probabilités de transition calculées à partir des données de littérature. A chaque état clinique, dans lequel passe le patient, est associé un coût de prise en charge et un critère de résultats dichotomique, dont la valeur est égale à 1 chez les survivants sans récidive et 0 en cas de décès ou de rechute.

A l'issue de la simulation, le cumul des coûts permet de calculer et comparer les coûts annuels de suivi par patient pour la collectivité des diverses options thérapeutiques, tandis que les temps cumulés de survie et de rémission peuvent permettre d'évaluer le bénéfice thérapeutique de ces stratégies et la qualité de vie des malades en fonction de leur état clinique et de leur lieu de prise en charge.

5.2 L'analyse statistique raisonnée

Pour choisir les valeurs centrales des variables cliniques dans le cadre d'une comparaison indirecte, l'analyste est amené, comme le clinicien, à faire des choix entre des essais multiples dont les designs, les populations, les critères de jugement et les comparateurs sont bien souvent différents. La synthèse des informations pertinentes relève d'une « analyse statistique raisonnée » dont la démarche n'est pas sans rappeler le rôle et l'importance du jugement clinique dans la décision médicale. Il est comme lui, à la croisée de l'objectivité et de la subjectivité dans ses choix. Là où le praticien s'efforce de tirer parti au mieux des connaissances existantes pour rendre le meilleur service à celui qui se confie à lui. L'analyste cherche à réaliser les combinaisons optimales à partir des données médicales disponibles pour prévoir les trajectoires de vie concevables et chiffrer leurs conséquences humaines, sociales et financières. Au centre des préoccupations de chacun on retrouve la même recherche de faits chiffrés solidement étayés par un niveau de preuves de qualité mais pour l'un comme pour l'autre l'incertitude est consubstantielle à leur activité In fine leurs choix sont faits en conscience, ils reposent sur les principes d'autonomie et de responsabilité et la volonté de ne pas nuire.

Pour chacune des options thérapeutiques possibles, les paramètres nécessaires à la modélisation de l'évolution clinique des malades doivent être extraits des essais de phase 3 publiés : taux de survie à un instant donné, taux de réponse ou de non-réponse ; durée médiane de réponse ; incidence, nature et gravité des effets secondaires, cotés selon les échelles communes d'effets indésirables. Si l'on divise la période d'observation d'un essai telle qu'elle est déterminée par sa date de début et sa date de fin par l'unité de temps qui a été choisi par le modélisateur pour définir la longueur du cycle de Markov, alors on transforme toutes les incidences cumulatives ou les taux d'incidence cumulée mesurés sur les différents critères de l'essai en un produit de probabilités qui a exactement la même valeur lorsqu'il est développé, mais dont les composantes sont mesurés sur l'intervalle de temps qui a été choisi pour définir le « pas » de la simulation. Ces indicateurs d'efficacité par unité de temps sont communément appelés des probabilités de transition.

Le cas de la schizophrénie illustre parfaitement comment travaille l'analyste lorsqu'il doit reconstituer informatiquement l'évolutivité de la maladie sous traitement. Les critères de rechute varient selon les auteurs. Certains la définissent par la simple détérioration de l'état clinique du

malade[30-31-32]. D'autres utilisent des échelles psychométriques[33-34-35]. L'hospitalisation du malade est également un critère fréquemment employé pour définir la rechute, probablement à tort puisque certains auteurs soulignent avec justesse que 40 % des patients en rechute[36-37] sont pris en charge en milieu communautaire sans prise en charge à l'hôpital. Compte tenu de la diversité des approches retenues, il est vain de chercher à harmoniser les définitions, et il convient à l'instar de Davis[38], de ne retenir que les taux publiés dans les essais comparatifs ou les méta-analyses pour calculer les probabilités de rechute dans différents contextes cliniques.

Baldessarini en 1990[39], dans une meta-analyse de 44 essais comparant antipsychotique de nouvelle génération et placebo, évalue le taux de rechute des patients sans traitement actif à 55 % à 10 mois. L'analyse de 3 études (n = 1260) de suivi post-thérapeutique à long terme, par les mêmes auteurs, aboutit à un taux de rechute de 72 % pour les patients non compliants. Kissling[40], dans un article de 1992, qui résume les résultats de 6 essais randomisés contre placebo avec un suivi de 6 mois, estime que le taux de rechute moyen à un an s'élève à 72 %. Weiden[41] après avoir étudié 5 essais estime que le taux de rechute à un an des patients non compliants est égal à 76 %. Sur la base de ces chiffres, un taux de rechute de 76 % un an après une aggravation des symptômes schizophréniques semble être la limite supérieure de l'intervalle de confiance des rechutes chez les patients non compliants. C'est cette hypothèse qui peut être considérée comme vraisemblable. Pour estimer la borne inférieure des taux de rechute chez les patients compliants, les résultats des essais comparant les taux de rechute chez les patients traités à une dose optimale peuvent être utilisés. C’est notamment le cas lorsqu’il y a injection de neuroleptiques à action prolongée ou traitement continu sur un groupe de patients et emploi d’antipsychotiques conventionnels ou interruption du traitement sur un autre. Après avoir analysé 66 études regroupant 4 365 sujets, dont 3 141 avec interruption de traitement, et 1 234 avec traitement continu, Gilbert[42] estime le taux de rechute chez des patients recevant la dose optimale s'élève à 15,6 % à 9,7 mois. Johnson[43] estime, dans une étude prospective appariée, que le taux de rechute des patients pour lesquels le traitement a été suspendu atteint 65 % au bout d'un an.

Les chiffres publiés par Baldessarini[39] et Weiden[41] se situent entre ces valeurs extrêmes puisque l'un comme l'autre estime que le taux de rechute des patients observants atteint 35 % pour les antipsychotiques de première génération, et 22 % pour selon le deuxième auteur pour les antipsychotiques atypiques. Un taux de rechute annuel de 35 % pour les patients observants sous traitement conventionnel, et de 22 % sous antipsychotiques de 2ème génération semble correspondre à une évaluation raisonnable du risque de rechute dans le cas le plus favorable.

5.3 Spécification des « vignettes de coûts »

Un financement unique couvre désormais dans les établissements psychiatriques l’hospitalisation complète, les alternatives internes à l’hospitalisation (hospitalisation de jour et nuit), les alternatives externes à l’hospitalisation (centres médicaux psychologiques, centres d’accueil à temps partiel, appartements thérapeutiques).

Dès lors, l’établissement qui gère dans le cadre du budget global les activités hospitalières tout en alimentant un service de santé implanté dans la communauté ne constitue plus un hôpital, mais un réseau de soins.

Le bon fonctionnement du réseau exige qu’un arbitrage judicieux puisse être fait entre les modes de prise en charge hospitalière ou ambulatoire. Or le budget global a introduit dans ce secteur une opacité qui nuit à la bonne gestion du système, puisque aucun des actes réalisés en milieu communautaire ne fait l’objet d’un tarif de prestation. Pour procéder à l’estimation du coût de prise en charge d’une pathologie donnée, il convient de définir de façon précise les composantes du coût considéré et de choisir une méthode de recueil de l’information nécessaire à ce calcul

5.3.1 La nomenclature des actes en psychiatrie

Le système MALIN[44] est un système d'information pluridimensionnel élaboré dans une perspective de calcul du coût réel des prises en charge en psychiatrie Il convient dans un premier temps de présenter chacun des cinq axes qui constitue l'architecture du système. Chacune des lettres génériques correspond à une dimension :

- M : la modalité de prise en charge
- A : la nature des actions
- L : le lieu
- I : la qualité des intervenants
- N : le temps nécessaire à la réalisation d'un acte

Le premier axe correspond à la modalité de soins. La prise en charge peut s'effectuer de manière ponctuelle (acte par acte), à la journée, à la nuit, à la demi journée ou enfin à temps complet. Cet axe donne une indication sur l'intensité de la prise en charge. Il importe donc que le recueil de l'information se fasse modalité de soins par modalité de soins.

Le second axe constitue la pierre angulaire du système. Il correspond à la nature des actes qui sont effectués par les personnels au contact direct du patient. Le recueil des activités directement rapportables au patient utilise la nomenclature EDGAR. Il classe en 5 actes génériques l'ensemble des pratiques du domaine de la psychiatrie. En effet, cette nomenclature décrit les actes les plus courants en psychiatrie. Elle peut être plus ou moins fine selon les besoins de l'analyse. Les lettres génériques correspondent aux actes élémentaires qui caractérisent les situations assurées par les professionnels. La définition de chaque acte a été élaborée par les groupes de travail PMSI. L'entretien est une action organisée et/ou structurée à visée thérapeutique ou diagnostique. Il privilégie l'interaction verbale ou utilise un support à la relation au patient. Cet acte ne concerne qu'un seul patient (il peut par extension concerner sa famille). La démarche est une action effectuée auprès d'un tiers pour le compte d'un patient afin d'obtenir un service ou un droit pour ce dernier. L'activité de groupe inclut tout travail de groupe organisé et/ou structuré utilisant une médiation. Cette catégorie d'actes comprend les séjours thérapeutiques et les sorties organisées. L'accompagnement correspond à une aide aux actes essentiels de la vie quotidienne. Cet acte indique le degré de dépendance du patient. Il s'agit essentiellement des actes relatifs à l'adaptation du patient à son environnement. Enfin, la réunion pour un patient décrit toute activité se traduisant par une assemblée de personnes travaillant sur les interactions entre les individus et la collectivité.

Le lieu est le troisième axe du système. Les structures de prise en charge dans le domaine de la santé mentale sont diverses. L'arrêté du 15 mars 1986 constitue une référence institutionnelle incontournable en la matière. Le système MALIN reprend les structures définies par la fiche patient de la Direction Générale de la Santé. On distingue les structures d'hospitalisation exclusives (hospitalisation à temps complet, à temps partiel, hôpital de jour et hôpital de nuit), les structures dites extra hospitalières (foyers de post cure, centre d'accueil thérapeutique à temps partiel, appartements protégés) et les substituts du domicile dans lesquels les professionnels du secteur effectuent des actions ponctuelles.

Le quatrième axe correspond à la qualification du personnel à l'origine de l'acte (Médecin, infirmiers psychologues, assistantes sociale, autres personnels). Il s'agit des professionnels au contact direct du patient. La nomenclature MIPAX permet de collecter l'information relative à la qualité de l'intervenant. Cette nomenclature peut également être affinée. Il importe notamment de l'adapter en fonction de l'information disponible sur les coûts horaires.

Enfin, le cinquième axe est relatif à la durée de l'acte. Cette durée peut être mesurée en temps réel au cours d'une expérimentation ou fixée par consensus d'experts. La seconde démarche permet d'obtenir des temps protocolés au risque d'accepter un biais d'estimation.

Cet outil permet un recueil de l'information nécessaire au calcul du coût réel de personnel. Elaboré par des professionnels du milieu psychiatrique, il est suffisamment souple pour permettre un bon fonctionnement de terrain et semble parfaitement adapté à un objectif d'évaluation de coût. Il permet de recueillir de façon simple l'information sur le temps et sur la nature des interventions des professionnels dans la prise en charge des patients schizophrènes.

5.3.2 Méthode de calcul des coûts

Le coût horaire par catégorie d'intervenant MIPA est obtenu à partir des masses salariales de référence de l'exercice précédent et du nombre d'actes effectués par chaque catégorie de personnel. Ceci suppose que l'on connaisse les modalités d'affectation du personnel hospitalier dans chacune des structures étudiées. La charge de travail est décomptée directement en fonction du temps passé au chevet des différents types de malades. Ainsi, n'est imputé au patient que le temps effectivement consacré à son traitement. Les différences de consommation en fonction de la nature et de la sévérité des pathologies psychiatriques sont ainsi mises en évidence.

Ainsi, grâce à l'utilisation du système d'information MALIN, le coût unitaire des journées d'hospitalisation et des actes par catégorie d'intervenant MIPA ont pu être établi dans le secteur psychiatrique de Pau.

- Trois coûts unitaires de journée d'hospitalisation ont été définis : Le coût d'une journée d'hospitalisation complète s'élève à 1 397,25 F, celui d'une journée d'hospitalisation de jour à 975,55 F, celui d'une hospitalisation de nuit à 487,60 F. Le coût total de l'hospitalisation est calculé en pondérant les journées d'hospitalisation complètes, de jour et de nuit, par les nombres moyens respectifs.

- Les coûts unitaires des actes des intervenants de la classification MIPA ont également été calculés, et se répartissent comme suit : l'acte d'un médecin coûte en moyenne 220,56 F. L'acte d'un infirmier est valorisé à 262,29 F. Celui d'un psychologue à 125,95 F.Celui d'une assistante sociale à 400,00 F.Le coût des actes ambulatoires est défini par les coûts des actes des intervenants pondérés par le nombre moyen d'actes respectifs.

  Le coût des soins médicaux résulte de la somme du coût de l'hospitalisation et du coût des actes ambulatoires.

6. APRES LE LANCEMENT D'UNE INNOVATION, L'EXPERIENCE GRANDEUR NATURE DE L'EFFICACITE DE TRAITEMENT

Les méthodes conçues pour mettre en évidence un lien de causalité ne sont pas forcément celles qui permettent de vérifier l'efficacité d'un traitement dans ses conditions normales d'usage. Les essais cliniques randomisés (ECR) sont menés dans des conditions définies de manière extrêmement rigoureuse par des protocoles qui prévoient le recrutement d'une population homogène de malades, une liste limitative des comorbidités admises et des traitements concomitants acceptés. Les périodes de suivi retenues sont relativement courtes et le nombre de malades recrutés restreint. De telles conditions constituent autant d'obstacles à la généralisation des résultats obtenus dans le cadre des ECR. De surcroît, il est bien souvent difficile de monter un essai comparatif en médecine de ville

pour tester une organisation ou un traitement, car les organisations syndicales, même les plus innovantes, ne souhaitent pas procéder à ce type d'évaluation.

L'apparition de bases de données alimentées par les professionnels de santé est en train de bouleverser les méthodes d'évaluation, des schémas originaux de collecte de l'information et de nouveaux critères de jugement apparaissent.

De telles bases de données permettent d'étudier l'impact des décisions thérapeutiques sur des populations importantes, dont les caractéristiques sont plus proche de celles observées en population générale que ne le sont celles retenues au titre des critères d'inclusion des essais cliniques ; la validité externe des résultats obtenus en est améliorée d'autant. Ces banques de données peuvent être d'origine médicale (RESALIS Cub-Réa), administrative (le PMSI) ou être constituées à partir des demandes de remboursement adressées par les assurés sociaux aux organismes payeurs (SIAM). Ces bases fournissent des données sur les consommations médicales allant de la consommation des médicaments à celle des autres soins médicaux (consultations, examens biologiques, hospitalisations, etc…). Les données sont recueillies de façon rétrospective une fois que les décisions thérapeutiques ont été prises et que le traitement a été administré de sorte que ce recueil n'a aucune incidence sur le déroulement de la prise en charge clinique. Elles offrent donc la possibilité de mesurer en pratique réelle les conséquences des décisions individuelles. Tout comme dans un essai clinique, on peut comparer de façon longitudinale sur une même période d'observation, les résultats obtenus sous différentes options thérapeutiques. La quantité d'informations disponibles dans les banques de données sur les caractéristiques démographiques des patients, les diagnostics, les modalités de remboursement, etc., varie d'une base à une autre. La qualité des données laisse souvent à désirer : elles peuvent être incomplètes ou imprécises, entachées d'erreurs administratives ou de codage du diagnostic. Il est indispensable de vérifier que ces erreurs sont bien distribuées de façon aléatoire entre les diverses options thérapeutiques. Dans la plupart des cas, les banques de données rétrospectives n'apportent pas de renseignements permettant de mesurer le résultat clinique, tels que les scores de sévérité des symptômes ou d'autres paramètres d'efficacité thérapeutique.

Pour démontrer l'efficacité d'une stratégie thérapeutique ou d'une organisation en pratique médicale quotidienne, il est nécessaire de compléter l'analyse des bases de données par la mise en place de plans quasi-expérimentaux ou des essais pragmatiques. Le plan d'étude quasi expérimentale « avant après » à durée d'observation fixe est communément qualifié d'« étude miroir » puisque qu'il consiste à comparer deux périodes d'une durée symétrique par rapport à une date d'intervention. Il y a bien un comparateur, les patients sont leur propre témoin avant et après l'intervention et le test de Wilcoxson apparié peut être mis en œuvre, il ne s'agit donc pas d'une étude observationnelle. Par contre, il n'y a pas de randomisation. L'essai pragmatique associe certaines caractéristiques des essais cliniques contrôlés et des études quasi expérimentales. Comme dans les premiers, les patients sont randomisés entre différents traitements, et à l'instar des seconds ils font l'objet d'une observation dans les conditions de prise en charge habituelle. Ces études présentent deux avantages : d'une part, elles permettent d'établir un lien de causalité entre l'emploi des traitements et les résultats médicaux et-économiques obtenus, d'autre part, l'analyse qui en est faite repose sur la réalité des comportements du prescripteur et des patients.

Malgré la présence de traitement thérapeutique efficace, le sous traitement de la dépression est important, entraînant ainsi de lourdes conséquences pour la société. Ce paradoxe trouve sans doute son origine dans le manque de formation des médecins, la subjectivité du diagnostic et le manque de coordination lors de la prise en charge de la dépression.

La dépression est principalement prise en charge par la médecine générale : environ 80 %[45]. Or, il s'avère que les généralistes sont trop peu informés sur la dépression. Ainsi, une formation articulée autour de séminaires améliorant la reconnaissance de la dépression et de son traitement auprès de ce

public pourrait être à la source d'une amélioration de la prise en charge de la dépression, de part une meilleure reconnaissance de la pathologie et de part l'utilisation de traitement adéquat et efficace.

Une telle expérience a été menée en Suède, plus précisément sur l'île de Gotland (population de 56 000 habitants). En effet, l'étude de Rutz[46-47-48] est constituée d'un programme d'éducation complet auprès de tous les généralistes (n=18) de l'île sous forme de séminaires et de documentation pendant une durée de 2 jours en 2 fois.

Elle a montré des résultats satisfaisants concernant la prise en charge de la dépression. Ces derniers se traduisent par un changement positif d'attitude des généralistes, induisant une meilleure reconnaissance de la dépression.

	1982	**1985**
Taux de suicide	25/100 000	7/100 000
Nombre jours hôpital (moyenne)	30	15
Prescription d'antidépresseur en DDD[1]/1000 habitants	3,9	5,2
Prescription tranquillisant en DDD/1000 habitants	11,6	9,7

Tableau 3 : Résultats du programme d'éducation de Gotland (Rutz, 1989)

Les médecins ont ainsi augmenté leur prescription d'antidépresseurs, réduisant alors le recours aux services psychiatriques et aux hospitalisations. Les arrêts de maladie ont été diminués de moitié. Il est à noter que le taux de suicide a été significativement réduit. Le bénéfice du programme s'estompe avec le temps. Au bout de trois ans ses effets étaient épuisés, ce qui démontre a contrario, l'efficacité d'une politique d'éducation sanitaire et la nécessité de la renouveler à intervalles réguliers. Une évaluation coût-bénéfice de l'intervention a été faite à la fin du programme. Elle démontre que le coût de celui-ci (SEK 369 000) a été largement couvert par les bénéfices liés à la diminution de la morbidité et de la mortalité ainsi qu'une meilleure utilisation des traitements par antidépresseur : les coûts indirects de la dépression ont été réduits massivement. Au total, l'opération a dégagé 155 millions de couronnes d'économie.

[1] Defined Daily Dosages

Coûts du programme		Coûts directs de la maladie		Coûts indirects de la maladie	
Catégories	*Montant SEK*	*Catégories*	*Montant SEK*	*Catégories*	*Montant SEK*
Programme d'éducation	+212 000	Médicaments Antidépresseur Tranquillisant Jours sédation Nuits sédation	+242 000 -347 000 -122 000 +-0 -227 000	Morbidité Jours arrêt maladie	-3 400 000
Pertes d'activité généralistes	+80 000	Net Soins hôpital jour	+-0	Mortalité Nombre suicide	-140 600 000
Pertes d'activité enseignants	+77 000	Soins hospitalisation	-11 250 000		
Total	+369 000	Total	-11 477 000	Total	-144 000 000
Profit net	155 500 000				

Tableau 4 : Coûts et bénéfices du programme d'éducation (Rutz)

Un meilleur dépistage de la dépression et une meilleure prise en charge médicale produisent des effets très positifs à la fois pour les patients et pour la société. Un programme de moindre ampleur a été mené aux Etats-Unis auprès de médecins généralistes avec les mêmes résultats[49]. Beaucoup d'auteurs préconisent de systématiser ces initiatives[50-51]. Une piste de réflexion est ouverte, dont la France devrait savoir tirer parti.

L'acceptabilité d'un nouveau dispositif est un élément fondamental de sa réussite. On ne peut s'en tenir à des résultats purement cliniques. Si l'on veut remettre le patient au cœur du système de santé, il convient d'utiliser des indicateurs de qualité de vie et de satisfaction au regard desquels ceux-ci sont à même d'apprécier les mérites des innovations institutionnelles qui lui sont proposées. C'est pourquoi l'analyse coût-efficacité doit être complétée par une analyse d'impacts multivariée appelée parfois analyse coût-conséquence utilisant des échelles à partir d'une approche centrée sur le patient, de connaître et de comprendre comment celui-ci est pris en charge, quelle est son évolution clinique et quelles ressources sont mobilisées pour le traiter. Seule une prise en compte globale de la maladie permet de prendre en considération les aspects multifactoriels qui conditionnent les modalités évolutives de l'affection et les caractéristiques multidimensionnelles à travers lesquelles elle s'exprime.

7 DANS TOUS LES CAS UN IMPERATIF : L ANALYSE DE SENSIBILITE PROBABILISTE

Les estimations fournies par un modèle ou par une étude expérimentale sur l'efficacité, les coûts et les conséquences de la pathologie sont entachés d'incertitude, puisque leurs conclusions dépendent pour l'un des hypothèses adoptées[52] et pour l'autre du contexte dans lequel l'expérience a pris place[53]. Les utilisateurs de ces analyses ont donc besoin d'informations complémentaires pour savoir

comment les conclusions de l'analyse pourraient être modifiées si les hypothèses ou les données d'observation étaient changées.

C'est le rôle qui est imparti à l'analyse de sensibilité. Elle permet d'identifier les paramètres critiques, c'est-à-dire ceux qui ont le plus d'influence sur les résultats. Quand la valeur attribuée à une variable affecte grandement ses conclusions, l'analyse est dite « sensible » à cette variable.

Une analyse de sensibilité peut être conduite de plusieurs manières. La méthode la plus simple est l'analyse de sensibilité univariée, où l'on modifie une par une les valeurs de chaque variable en gardant la valeur des autres fixes. Cette méthode permet l'identification des variables auxquelles les conclusions sont sensibles. L'analyse de sensibilité de type seuil consiste à faire varier la valeur d'une variable jusqu'à atteindre le point où l'alternative choisie n'apparaît plus comme préférable aux autres alternatives évaluées. Elle est particulièrement utile si l'on cherche à définir des groupes cibles d'un traitement à partir des valeurs d'une certaine variable. Les analyses de sensibilité multivariées consistent à faire varier simultanément les valeurs de plusieurs variables. Les valeurs attendues sont alors calculées pour chaque combinaison de valeurs des variables sujettes à l'analyse. Ces trois formes de l'analyse de sensibilité classique présentent des limites :

- Le nombre de variables que l'on peut explorer simultanément est assez faible. L'interprétation d'une analyse de sensibilité où l'on fait varier trois paramètres simultanément est déjà assez malaisée d'interprétation. Pour les modèles incluant un grand nombre de paramètres, une analyse de sensibilité complète est ardue.
- Les variables non sujettes à variation sont considérées comme constantes. Par conséquent, les conclusions d'une analyse de sensibilité pour un groupe de variables donné ne sont valables que pour une combinaison donnée de valeur des variables restantes.
- L'analyse de sensibilité classique ne tient en outre pas compte du fait que certaines valeurs d'une variable sont plus probables que d'autres. Il est parfois difficile lors d'une analyse de sensibilité de tenir compte des corrélations entre les variables.

Pour toutes ces raisons, les analyses de sensibilité ponctuelles sont aujourd'hui périmées. Seules les analyses probabilistes sont acceptées par les comités de lecture des revues internationales. On peut entre autres utiliser des techniques de Monte Carlo pour construire n échantillons de bootstrap et déterminer expérimentalement la distribution recherchée. Il existe plusieurs types de simulation de Monte Carlo[54].

- La simulation de Monte Carlo de premier ordre consiste à tirer au hasard le devenir d'un patient. Le patient va se déplacer dans l'arbre, en fonction de la probabilité de survenue de chaque événement, jusqu'à atteindre un nœud terminal. En tirant au hasard le devenir d'un grand nombre de patients, les valeurs attendues des coûts et de l'efficacité auront la même moyenne que celles obtenues en repliant l'arbre. Dans une simulation de premier ordre, il n'existe aucune incertitude sur les valeurs choisies pour caractériser les paramètres de l'arbre. Les résultats permettent juste de déterminer la probabilité de survenue de chacun des évènements décrits dans l'arbre et d'obtenir un écart-type pour les conséquences étudiées.
- La simulation de Monte Carlo de second ordre consiste à attribuer à chacune des variables de l'arbre une distribution bien définie. Une loi de probabilité se caractérise par des paramètres : la loi normale par exemple se caractérise par une moyenne μ et un écart-type σ. Afin d'estimer les paramètres d'une loi à partir de données observées, plusieurs méthodes sont possibles. Celles qui utilisent le maximum de vraisemblance où les moindres carrés sont inutilisables quand on ne dispose pas de données individuelles. Les méthodes basées sur les moments sont par contre accessibles : il s'agit, à partir de caractéristiques observées dans l'échantillon (moyenne, variance, médiane, quantiles, coefficient d'asymétrie…) de calculer les paramètres de la loi en question.. Une fois que chaque variable est caractérisée par une

distribution, on simule n réalisations de chacune des lois par Monte Carlo et on calcule les espérances d'efficacité et de coût de chaque stratégie à partir de ces réalisations. On obtient ainsi un échantillon de n valeurs d'efficacité et de coût qui est accessible à tous les traitements statistiques connus. Dans une simulation de second ordre, l'incertitude sur les variables est donc prise en compte.

- La simulation de Monte Carlo de troisième ordre consiste en un mélange de la première et de la seconde stratégie. Le cheminement d'un patient sera déterminé comme lors d'une simulation de premier ordre, mais à partir de probabilités tirées au hasard comme lors d'une simulation de second ordre.

Le logiciel TreeAge® permet d'effectuer les trois types de simulation.

8. CONCLUSION

Chaque type d'étude offre des avantages spécifiques et a sa place dans les différentes phases qui caractérisent le cycle de vie d'une innovation thérapeutique. Au moment de la mise sur le marché, on ne dispose que de données prévisionnelles quant aux bénéfices médicaux et économiques attendus d'un traitement. Les essais cliniques randomisés de phase III et des méta-analyses sont alors les seules sources d'informations disponibles. Les modèles d'analyse de décision font appel à une somme plus importante de données provenant de plusieurs études. Ils peuvent tenir compte de la réalité du comportement des acteurs dans leur exercice médical quotidien, ce qui permet de généraliser les résultats obtenus dans les essais cliniques contrôlés.
Après que l'autorisation de mise sur le marché a été accordée, les informations d'utilisation en pratique courante s'accumulent et les études rétrospectives de base de données médico-administratives permettent d'évaluer les résultats obtenus par le traitement quand celui-ci est mis en œuvre dans un système de santé complexe. Elles offrent alors un moyen efficace de vérifier si les résultats promis sont bien au rendez-vous puisque rien ne dit que les conclusions d'un essai soient généralisables à toutes les situations cliniques et à tous les systèmes santé. Elles permettent également de faire apparaître des tendances dans les consommations ou les résultats qui devront ultérieurement faire l'objet de vérifications statistiques dans le cadre d'études quasi expérimentales ou d'essais pragmatiques prospectifs randomisés.

Les études médico-économiques se proposent d'évaluer l'impact du comportement des acteurs et de la diversité des pratiques sur les résultats obtenus. Elles accordent une attention toute particulière aux interactions qui existent dans un système de santé complexe entre une technologie nouvelle, les professionnels qui l'utilisent et les patients qui en bénéficient. Elles s'efforcent de mettre à jour toutes les interférences parasitaires que les essais cliniques s'efforcent de neutraliser, ce qui requiert des outils et des instruments spécifiques de collecte de l'information. L'impact des comportements sur l'efficacité, la qualité de vie, le coût social de la maladie et des traitements peut dès lors être appréhendé.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practises. *N Engl J Med*. 1977 ; 296 : 716-721
[2] Bergner M, Bobbitt RA et al. The Sickness Impact Profile : conceptual formalisation and methodology for the development of a health status measure. *Intern J Health Services*. 1976 ; 2 :393-415
[3] Buquet D. *Indicateur de santé perceptuel de Nottingham*. Manuel d'utilisation, Inserm, Unité 164. Mai 1988
[4] Stewart AL, Hays RD, Ware JE. The MOS Short-Form General Health Survey : Reliability and Validity in a Patient Population. *Med. Care*. 1988 ; 26 : 724-735.
[5] Wells KB et al. The fonctioning and well-being of depresses patients. Results from the medical outcomes study. *JAMA*. 1989 ;262 (7).
[6] Gérin P, Dazord A, Boissel JP et al. L'évaluation de la qualité de vie dans les essais thérapeutiques. Aspects conceptuels et présentation d'un questionnaire. *Thérapie*. 1989 ; 44 :355-364.
[7] Mc Neil BJ, Pauker G. Incorporation of patient values in medical decision making ; In : McNeil BJ, Cravalho EG (éds). *Critical Issues in Medical Technology*. Auburn House Publishing Company, Boston. 1982 : pp 113-126.
[8] Kaplan RM, Anderson JP, Ganiats TG. The quality of well-being scale : rationale for a single quality of life index. In Wallker SR, Rosser RM, eds. *Quality of life assessment : key issues in the 1990s*. London : Kluwer Academic. 1993 ; 65-94.
[9] Kind P, Rosser R et Williams A. Valuation of quality of life : some psychometric evidence. In : Jones Lee MW (Eds). *The value of life and safety*. North Holland, Amsterdam. 1982.
[10] Boyle MH, Torrance GW, Sinclair JC et al. Economic evaluation of neonatal intensive care of very-low-birth-weight infants. *New Engl. J. Medecine*. 1983 ; 308 : 1330-7
[11] Cadman D, Goldsmith C, Torrance GW et al. Development of a health status index for Ontario children. *Final report to Ontario Ministry of Health*, 1986. Research Grant DM648.
[12] Boyle M, Furlong W, Torrance G et al. Reliability of health utilities index-Mark III used in the 1991 cycle 6 General Social Survey Health Questionnaire. *Chepa Working Paper Series*. 1994 ; 94-7.
[13] Sintonen H, Pekurinen M. 15-D : a 15 dimension measure of health. Presented at the *Health Economists Study Group Meeting*. 1988 ; 18-22. Brunel University London.
[14] The EuroQol Group. Euroqol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990 ; 16 : 199-208.
[15] Launois R., Toumi M., Reboul-Marty J., C. Lançon. « Le coût de la maladie : un labyrinthe inextricable ou une aide à la décision ? » Le cas de la schizophrénie. L'Encéphale. 1998 ; 24 : 83-99.
[16] Van Hout BA, Al MJ, Gordon GS, Rutten FFH. Costs, Effects and C/E ratios alongside a clinical trial. *Health Economics* 1994 ; 3 : 309-19
[17] Briggs A, Gray A. The distribution of health care costs and their statistical analysis for economic evaluation. *J Health Serv Res Policy* 1998 ; 3 : 233-45.
[18] Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics* 2000 ; 17 : 479-500.
[19] O'Hagan A, Stevens JW, Montmartin J. Inference for the cost-effectiveness acceptability curve and cost-effectiveness ratio. *Pharmacoeconomics* 2000 ; 17 : 339-49
[20] Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Gelb Safran D, Siegel JE, Weinstein MC et al. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Society for Risk Analysis* 1995 ; 369-90
[21] Olufade AO, Gregor KJ, James S (1998). Efficacy vs effectiveness : the generalizability of randomized controlled trials in depression. Int Clin Psychopharm.
[22] Beck RJ, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. *Medical Decision Making* 1983 ; 3 : 419-58.
[23] Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making. A practical guide. *Medical Decision Making* 1993 ; 13 : 322-38.
[24] Launois R, Croutsche J.J, Mégnigbêto A, Le Lay K, Portafax C. L'apport indispensable de l'épidémiologie clinique aux modèles de Markov. *Journal d'Economie Médicale* 1999 ; 17 (5) : 343-361.
[25] R. Launois, A. C. Megnigbeto, K. Le Lay, G. Présenté, M. Giroud , I. Durand , A.F. Gaudin L'accident vasculaire cérébral en France : Efficacité et coût des Unités Neuro-Vasculaires par rapport aux soins conventionnels (soumis pour publication)
[26] Launois R, Reboul-Marty J, Bonneterre J. et al. Evaluation médico-économique de la chimiothérapie de deuxième ligne dans le cancer du sein métastatique : comparaison du docetaxel, du paclitaxel et de la vinorelbine. *Bulletin du Cancer* 1997 ; 84 (7) : 709-21.
[27] Launois R, Reboul-Marty J, Henry B, Bonneterre J. A cost-utility analysis of second-line chemotherapy in metastatic breast cancer : docetaxel versus paclitaxel versus vinorelbine. *PharmacoEconomics* 1996 ; 10 (5) :504-521.
[28] Launois R. Approche socio-économique. Cancer Colorectal Métastatique : Actualités et perspectives. Congrès de Monaco du 5 octobre 1996. *Référence Oncologie Médicale* 1997 ; 1 : 12-14.
[29] Launois R., Portafax C., Mégnigbêto A.C., Pribil C. and Reboul-Marty J. « Structures de prise en charge et trajectoires des patients schizophrènes ». In Association d'Econométrie Appliquée. Maîtrise de la Complexité en Santé. Proceedings. Lyon, 1998 ; 231-235.

[30] Rifkin A, Quitkin F, Rabiner CJ et Klein DF. Fluphenazine decanoate, fluphenazine hydrochloride given orally, and placebo in remitted Schizophrenics. Relapse rates after one year. Arch Gen Psychiatry. 1977 ; 34 : 43-47
[31] Schooler N, Levine J, et Severe JB. NIMH-PRB collaborative fluphenazine study group. Depot fluphenazine in the prevention of relapse in schizophrenia : evaluation of a treatment regimen. Psychopharmacology Bulletin. 1979 ; 15 : 44-47.
[32] Hogarty GE, Schooler N, Ulrich RF et al. Fluphenazine and social therapy in the aftercare of schizophrenic patients : relapse analyses of a two year controlled study of fluphenazine decanoate and fluphenazine hydrochloride. Arch gen Psychiatry. 1979 ; 36 : 1283-1294.
[33] Johnson D.A.W., Ludlow J.M., Street K. et al. Double-blind comparison of half-dose and standard fluphenthixol decanoate in the maintenance treatment of stabilised out-patients with schizophrenia. British Journal of Psychiatry, 1987, 151:634-638
[34] Hogarty GE, McEvoy JP, Munetz M et al. Dose of fluphenazine, familial expressed emotion and outcome in schizophrenia. Results of a two year controlled study. Arch gen psychiatry. 1988 ; 45: 795-805.
[35] Davis JM, Kane JM, Marder SR et al. Dose response of prophylactic antipsychotics. J Clin Psychiatry. 1993 ; 54[3-supppl] : 24-30.
[36] Crawford R et Forrest D. Control trial of depot fluphenazine in outpatient schizophrenics. British J Psychiatry. 1974 ; 124 : 285-391.
[37] Del Guidice J, Clark WG et Gocka EF (1975) Prevention of recidivism of schizophrenics treated with fluphenazine enanthate. Psychosomatics 16 : 32-36.
[38] Davis JM, Matalon L, Watanabe MD et Blake L. Depot antipsychotic drugs. Drugs. 1994 ; 47 (5) : 741-773.
[39] Baldessarini RJ, Cohen BM et Teicher MH. Pharmacological treatment. In eds. Levy ST et Ninan PT. Schizophrenia treatment of acute psychotic episodes. American Psychiatric Press, Inc. 1990 ; Washington, D.C., pp 61-118.
[40] Kissling W. Ideal and reality of neuroleptic relapse prevention. British J Psychiatry. 1992 ; 161(supplement) : 133-139.
[41] Weiden PJ et Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 1995 ; 21(3) : 419-429.
[42] Gilbert P, Harris J, McAdams A and Jeste DV. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. Arch Gen Psychiatry. 1995 ; 52 : 173-188
[43] Johnson DAW, Pasterski G, Ludlow JM et al. The discontinuance of maintenance neuroleptic therapy in chronic schizophrenic patients : drug and social consequences. Acta Psychiatrica Scandinavia. 1983 ; 67 : 339-352.
[44] Wagenaar G. Indicateurs et systèmes d'information en santé mentale. J Eco Med. 1993 ; 11 : 201-224.
[45] Bech P. Social aspects of treatment of depression. *International clinical psychopharmacology*. 1995 ; 10 Suppl 1 : 11-14.
[46] Rutz W. Evaluation of an educational program on depressive disorders given to GP on Gotland. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1989 ; 79 : 19-26.
[47] Rutz W. Long-term effects of an educational program for GPp given by the swedish committee for the prevention and treatment of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 1992 ; 85 (1) : 83-6
[48] Rutz W, Carlsson P, VonKnorring L, Wanlinder J. Cost-benefit analysis of an educational programm for GP by swedish committee for the prevention and the treatment of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1992 ; 85 (6) : 457-64.
[49] Tiemens BG et al. Training primary-care physicians to recognize, diagnose and manage depression : does it improve patient outcomes ? Psychological Medicine. 1999 ; 29 (4) : 833-45.
[50] Santiago J. The cost of treating depression. Journal of Clinical Psychiatry. 1993 ; 54 : 425-426
[51] Tylee A, Gastpar M, Lépine JP, Mendlewicz J. DERPES II (Depression Research in European Society II) : A patient survey of the symptoms, disability and current management of depression in the community. DEPRES Sterring Committee. International Clinical Psychopharmacology. 1999 ; 14 (3) : 139-51.
[52] Detournay B, Planes A, Vochelle N, Fagnani F. Cost-effectiveness of a low-molecular-weight heparin in prolonged prophylaxis against deep vein thrombosis after total hip replacement. *Pharmacoeconomics* 1998 ; 13 (Pt I) : 81-
[53] Lamure M, Dansette GY, Sapede C, Thuriez A, Jirou-Najou JL, Duru G. Evaluation économique du déremboursement d'un mucolytique : un modèle de simulation en situation pragmatique. *Journal d'Economie Médicale* 1995 ; 13 : 153-69.
[54] Doubilet P, Begg CB, Weinstein MC, Braun P, McNeil BJ. Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation. *Med Decis Making* 1985 ; 5 : 157-77.